

1/5/1 (Item 1 from file: 351)  
DIALOG(R)File 351:Derwent WPI  
(c) 2006 Thomson Derwent. All rts. reserv.

014086186  
WPI Acc No: 2001-570400/200164  
XRAM Acc No: C01-169486

Itraconazole formulation with improved solubility comprises a solid dispersion containing Itraconazole and a hydrophilic polymeric excipient, e.g. a copolymer of ethylene oxide and propylene oxide

Patent Assignee: LAB PROD ETHIQUES ETHYPHARM (ETHI-N); ETHYPHARM SA LAB

PROD ETHIQUES (ETHY-N)

Inventor: GUERIN E; LEBON C; SUPLIE P

Number of Countries: 094 Number of Patents: 003

Patent Family:

Patent No	Kind	Date	Applicat No	Kind	Date	Week
WO 200151029	A1	20010719	WO 2001FR113	A	20010115	200164
FR 2803748	A1	20010720	FR 2000455	A	20000114	200164
AU 200131895	A	20010724	AU 200131895	A	20010115	200166

Priority Applications (No Type Date): FR 2000455 A 20000114

Patent Details:

Patent No	Kind	Lan Pg	Main IPC	Filing Notes
WO 200151029	A1	F	24	A61K-009/14

Designated States (National): AE AG AL AM AT AU AZ BA BB BG BR BY BZ CA CH CN CR CU CZ DE DK DM DZ EE ES FI GB GD GE GH GM HR HU ID IL IN IS JP KE KG KP KR KZ LC LK LR LS LT LU LV MA MD MG MK MN MW MX MZ NO NZ PL PT RO RU SD SE SG SI SK SL TJ TM TR TT TZ UA UG US UZ VN YU ZA ZW

Designated States (Regional): AT BE CH CY DE DK EA ES FI FR GB GH GM GR IE IT KE LS LU MC MW MZ NL OA PT SD SE SL SZ TR TZ UG ZW  
FR 2803748 A1 A61K-009/10  
AU 200131895 A A61K-009/14 Based on patent WO 200151029

Abstract (Basic): WO 200151029 A1

NOVELTY - A formulation (I) in the form of a solid dispersion containing (A) Itraconazole and (B) a hydrophilic polymeric excipient, showing a percentage dissolution in vitro of more than 40 (preferably more than 60) % after 2 hours, measured in a continuous flow cell at pH 1.2 D and a flow rate of 16 ml/minute.

DETAILED DESCRIPTION - An INDEPENDENT CLAIM is also included for a method for the production of (I) which involves melting Itraconazole.

USE - In pharmaceutical preparations, especially capsules.

ADVANTAGE - An Itraconazole formulation with improved acceptability, masking properties, bioavailability and stability.  
pp: 24 DwgNo 0/3

Title Terms: FORMULATION; IMPROVE; SOLUBLE; COMPRISE; SOLID; DISPERSE; CONTAIN; HYDROPHILIC; POLYMERISE; EXCIPIENT; COPOLYMER; ETHYLENE; OXIDE; PROPYLENE; OXIDE

Derwent Class: A25; A96; B03

International Patent Class (Main): A61K-009/10; A61K-009/14

International Patent Class (Additional): A61K-009/48; A61K-031/496

File Segment: CPI

(19) RÉPUBLIQUE FRANÇAISE  
INSTITUT NATIONAL  
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE  
PARIS

(11) N° de publication :  
(à n'utiliser que pour les  
commandes de reproduction)

2 803 748

(21) N° d'enregistrement national :

00 00455

(51) Int Cl<sup>7</sup> : A 61 K 9/10, A 61 K 31/496

(12)

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

(22) Date de dépôt : 14.01.00.

(30) Priorité :

(43) Date de mise à la disposition du public de la  
demande : 20.07.01 Bulletin 01/29.

(56) Liste des documents cités dans le rapport de  
recherche préliminaire : Se reporter à la fin du  
présent fascicule

(60) Références à d'autres documents nationaux  
apparentés :

(71) Demandeur(s) : LABORATOIRES DES PRODUITS  
ETHIQUES ETHYPHARM Société anonyme — FR.

(72) Inventeur(s) : LEBON CHRISTOPHE, SUPLIE PAS-  
CAL et GUERIN EMMANUEL.

(73) Titulaire(s) :

(74) Mandataire(s) : REGIMBEAU.

(54) COMPOSITION D'ITRACONAZOLE ET PROCEDE DE PREPARATION.

(57) L'invention concerne une formulation sous la forme  
d'une dispersion solide contenant de l'Itraconazole et un ex-  
cipient polymérique hydrophile, caractérisée en ce qu'elle  
présente un pourcentage de dissolution in vitro supérieur à  
40 %, de préférence supérieur à 60 %, après 2 heures, me-  
suré en cellule à flux continu à pH 1, 2 D, à un débit de 16  
ml / mm.

Cette formulation contient du sorbitol associé à un copo-  
lymère d'oxyde d'éthylène et d'oxyde de propylène ou un  
mélange de copolymère d'oxyde d'éthylène et de copolymè-  
re d'oxyde de propylène.

FR 2 803 748 - A1



La présente invention concerne une formulation orale  
5 d'Itraconazole dont la solubilité est améliorée, ainsi qu'un procédé pour sa préparation basé sur une méthode par fusion du principe actif.

Un premier moyen d'améliorer la solubilité de principes actifs insolubles ou très faiblement solubles consiste à les formuler dans une dispersion ou une solution solide à l'aide d'agents hydrophiles.

10 Un second moyen d'améliorer la solubilité est la formation de microémulsion in-vivo au contact du liquide physiologique à l'aide d'excipients adéquats. Les excipients préférentiellement utilisés dans ce cas sont des mélanges d'acides gras polyglycosilés, commercialisés sous le nom de Gélucires®. Ces excipients sont solides à température ambiante ; mais sous forme fondu, ils peuvent être mis en gélules avec 15 une machine de remplissage adaptée.

Les formes pharmaceutiques qui utilisent des excipients thermoplastiques, solides à température ambiante, sont dites « semi-solides ».

20 Le concept de dispersion solide date des années 60 (Chem. Pharm. Bull. 1961 ; 8 ; 866). De nombreux principes actifs ont fait l'objet d'études dans la littérature (East. Pharm. 1995 ; 38 ; 141-143). Deux procédés d'obtention de dispersions solides sont le plus souvent étudiés en parallèle, la coévaporation et la méthode par fusion puis 25 refroidissement.

Deux procédés pour préparer une dispersion solide sont couramment décrits dans la littérature : la technique de fusion - refroidissement et l'évaporation de solvant. La méthode par évaporation de solvant nécessite l'emploi de solvants organiques. Les dispersions solides sont alors obtenues le plus souvent par nébulisation. La manipulation de solvants organiques nécessite de disposer d'un matériel 30

antidéflagrant, et de prendre des précautions importantes. Des brevets sont déjà déposés sur ce type d'application.

La formulation de dispersions solides est identifié comme moyen d'améliorer la solubilisation d'actifs insolubles, paramètre limitant la biodisponibilité du principe actif. L'utilisation d'agents tensioactifs ou la micronisation de particules sont des méthodes alternatives.

De nombreux excipients sont testés dans la littérature relative aux dispersions solides, l'objectif étant de favoriser les interactions entre le principe actif et l'excipient à un niveau moléculaire, impossible à atteindre en utilisant, par exemple, un simple mélange physique.

La plupart de ces excipients sont de nature hydrophile. On peut les classer en plusieurs familles :

- les polyéthylènes glycol (PEG) (Pharm. Ind. 1988 ; 12 ; 140-148 ; STP Pharm. Sci. 1996 ; 6(3) ; 188-194). Du fait de nombreux grades disponibles, avec pour chacun un point de fusion et une viscosité différente, il est possible de sélectionner au mieux son grade, en fonction du principe testé. Les grades utilisés vont du PEG 3000 au PEG 20000.
- les polyvinylspyrrolidones. La PVP K-30 est la plus décrite (Int. J. Pharm. 1998 ; 164 ; 67-80).
- les polyols, dont le mannitol (East. Pharm. 1997 ; 40 ; 129-131 ; Drug Dev. Ind. Pharm. 1984 ; 10(10) ; 1709-1724), le xylitol (Int. J. Pharm. 1990 ; 66 ; 71-77 ; Int. J. Pharm. 1993 ; 90 ; 105-118), le sorbitol (Drug Dev. Ind. Pharm. 1984 ; 10(10) ; 1709-1724) utilisés seuls ou en mélange.
- des polymères d'enrobage sont décrits dans la littérature comme agents de dispersion solide. On trouve par exemple, des dérivés cellulosiques, dont l'hydroxypropylméthylcellulose (HPMC). Des polymères à solubilité pH-dépendante, l'hydroxypropylméthylcellulose phtalate (HP-55<sup>®</sup>), permettent d'obtenir une libération contrôlée de l'actif (Chem. Pharm. Bull. 1996 ; 44(3) ; 568-571).

- les poloxamères sont également utilisés dans ce type d'application (J. Pharm. Sci. 1976 ; 65 ; 1753-1758 , Pharm. Dev. Technolo. 1997 ; 2 ; 403-407). Leur action se trouve améliorée par les propriétés gélifiantes de certains grades et des interactions avec les groupements fonctionnels des molécules.

5 Parmi les adjuvants couramment décrits dans la préparation de dispersions solides, on peut citer les agents tensioactifs dont le laurylsulfate de sodium (Int. J. Pharm. 1996 ; 142 ; 189-198), (Int. J. Pharm. 1996 ; 142 ; 189-198), ou les polysorbates non ioniques(J. Pharm. 10 Belg. 1992 ; 14(2) ; 141-149).

Les agents tensioactifs peuvent permettre le passage à un état de solution solide (Int. J. Pharm. 1991 ; 69 ; 53-62), dépendant en partie de la concentration micellaire critique mesurée avec chaque polymère hydrophile (Int. J. Pharm. 1996 ; 142 ; 189-198).

15 Selon les études et l'actif utilisé, l'addition d'adjuvants comme la silice colloïdale, ou un agent désintégrant peut avoir un effet favorable ou défavorable sur les propriétés solubilisantes des dispersions obtenues (Int. J. Pharm. 1989 ; 54 ; 161-170).

20 Les problèmes de stabilité rencontrés dans le cas de dispersions solides, obtenues par coprécipitation ou par fusion sont de deux natures :  
- stabilité physique au long cours,  
- stabilité de l'actif et des excipients se trouvant sous une forme métastable évoluant vers une forme plus stable et provoquant ainsi une modification des propriétés physico-chimiques du système (STP 25 Pharma. 1985 ; 1(7) ; 660-665).

Des études pharmacocinétiques ont été menées, visant à évaluer une amélioration de la biodisponibilité liée à ce type de forme. Des études, chez la souris (Pharm. Dev. Technolo. 1997 ; 2 ; 403-407) ou sur le chien (Chem. Pharm. Bull. 1996 ; 44(3) ; 568-571) ont montré que ce type de 30 composition permet d'améliorer la biodisponibilité per os en augmentant la fraction soluble des actifs testés.

Une étude pharmacocinétique, menée chez cinq volontaires, sur plusieurs formules de dispersion solide d'hydrochlorothiazide comparées au produit de référence, a mis en évidence une amélioration de l'absorption in-vivo du principe actif (Drug Dev. Ind. Pharm. 1984 ; 10(10) ; 5 1709-1724).

EP 806 202 concerne la réalisation de « matrice lipophiles stabilisées » visant à obtenir une libération contrôlée. L'invention associe deux composés distincts dont le mélange aboutit à la stabilisation de la matrice : un Gélucire et une HPMC. L'enseignement de ce document 10 s'applique à toutes les classes d'actifs dont les antifongiques. Le procédé d'obtention comprend quatre étapes : fusion de la substance grasse, incorporation d'un agent stabilisant, incorporation des actifs et excipients, mise en gélule à température contrôlée.

WO 95/08983 et EP 670 715 décrivent une composition pharmaceutique apte à former une microémulsion in-situ et comprenant en plus d'un actif les composés suivants : une phase lipidique constituée par un mélange de glycérides et d'esters d'acides gras, un agent tensioactif, un agent cotensioactif et une phase hydrophile. Les glycérides polyglycolisés de cette composition forment une microémulsion au contact 15 du liquide physiologique. Ces formes sont appelées SMEDDS®. L'originalité de cette forme est liée à une augmentation de la biodisponibilité pour les actifs peu ou pas solubles, sous forme de microémulsion.

Il est décrit également la préparation de microgranules à libération 20 modifiée à l'aide de ces glycérides polyglycosilés (WO 99/44589).

Des demandes de brevet décrivent la fabrication de microgranules enrobés. Le principe repose sur la pulvérisation d'une solution ou une suspension d'Itraconazole sur des neutres, ladite solution pouvant inclure un agent liant ou un composé apte à modifier la solubilité du principe actif.

WO 94/05263 décrit la préparation et la composition de 25 microgranules d'Itraconazole en Lit d'Air Fluidisé. Le procédé comprend une phase de montage de l'actif sur des neutres (600-700 µm) par

pulvérisation d'une solution organique (chlorure de méthylène/éthanol) dans laquelle l'Itraconazole est dissous avec un polymère cellulosique, de préférence l'HPMC. Les granules immédiats ainsi obtenus sont mis en gélules.

5 WO 98/42318 améliore le procédé de fabrication décrit dans WO 94/05263 pour obtenir des granules de tailles plus petites. Dans ce cas, le déposant utilise des neutres de plus petite taille (250 à 355 µm). Le procédé, lui, reste strictement identique.

10 WO 97/44014 décrit la réalisation d'une dispersion solide obtenue par extrusion melt. L'intérêt de cette forme est de proposer une forme «une prise jour», indépendante de la prise d'aliments. Cette forme comprend l'Itraconazole et un ou plusieurs polymères. Parmi ces polymères sont cités des dérivés cellulosiques (HPMC, méthylcellulose), la carboxyméthylcellulose et ses sels, des oxydes de polyéthylène ou 15 polypropylène et des copolymères d'oxyde d'éthylène et oxyde de propylène (poloxamère). Le polymère préférentiellement utilisé est l'HPMC. Le mélange chauffé à une température de 120°C à 300°C est ensuite extrudé, broyé et tamisé. La forme finale est un comprimé à libération immédiate. Sous cette forme, l'Itraconazole est à l'état amorphe 20 et présente une biodisponibilité augmentée.

FR 2 569 107 et FR 2 609 391 décrivent la préparation de suppositoires bioadhésifs d'antifongique. Cette forme inclut un hydrocolloïde (HPMC ou carboxyméthylcellulose sodique) et une base de suppositoire à bas point de fusion. Le principe repose sur la formation 25 d'une émulsion eau/huile. Au moment de la fonte du suppositoire, les deux phases se séparent, l'hydrocolloïde est libéré avec l'agent antifongique et adhère à la membrane. Un des brevets décrit une forme ayant une action longue durée.

WO 95/08993 décrit une forme orale comprenant un antifongique 30 inclus dans une cyclodextrine soluble dans l'eau, l'hydroxypropyl-β-

cyclodextrine (HP- $\beta$ -CD), une solution acide en phase aqueuse, et un co-solvant alcoolique (propylèneglycol).

L'objectif de la présente invention est d'améliorer l'acceptabilité, le masquage, la biodisponibilité et la stabilité d'une formulation d'Itraconazole.

WO 93/19061 et WO 94/16733 proposent la préparation d'un complexe d'inclusion fortement soluble contenant une cyclodextrine, un actif et un composé acide. La cyclodextrine peut être une  $\alpha$ ,  $\beta$  ou  $\gamma$ -cyclodextrine, une HP- $\beta$ -CD, diméthyl- $\beta$ -CD ou  $\beta$ -CD méthylée.

WO 98/55148 décrit la préparation d'une composition à base d'Itraconazole présentant une biodisponibilité élevée, en ajoutant un composé acide hydrosoluble et un solvant organique soluble dans l'eau.

Un moyen d'augmenter la solubilité d'un principe actif tel que l'Itraconazole est la formation d'une dispersion solide obtenue par coprécipitation de l'actif et d'un polymère hydrophile.

WO 97/04749 décrit la préparation de dispersion solide d'agents médicamenteux dans un agent transporteur hydrophile. L'actif est dissous dans un solvant organique volatil comprenant une amide cyclique très hydrophile (PVP), puis la solution est évaporée à sec (LAF) afin d'obtenir un coprécipité. Un tensioactif non ionique (Polysorbate 80®, Crémophor®) peut être ajouté au mélange. L'actif est présent à une concentration comprise entre 5 et 20 % (p/p). La cinétique de dissolution est fonction de la teneur de l'actif dans le coprécipité.

WO 99/33467 décrit selon le même mode opératoire, la réalisation d'une dispersion solide d'Itraconazole et d'un polymère hydrophile.

EP 422 290 est relatif à une forme orale semi-solide ayant la consistance de « pudding ». La formule comprend un liquide non aqueux (huile de sésame, paraffine liquide, huile de soja), un agent épaississant compris entre 1 et 20 % (silice colloïdale, PEG, cires, graisses) et des édulcorants.

US 5 346 746 décrit un comprimé osmotique comprenant une membrane externe hémisspérable et une membrane interne qui sous l'action de gonflement d'un hydrogel, provoque l'expulsion de l'actif par un trou percé dans la membrane externe.

5 WO 96/39835 porte sur la fabrication de microsphères d'Itraconazole permettant d'augmenter sa biodisponibilité. Les solvants utilisés sont des acides organiques volatils. WO 96/39835 décrit également la préparation de microsphères.

10 WO 98/52547 décrit la préparation de microsphères utilisant un polymère insoluble dans l'eau. De plus, la couche externe de ces microsphères est composé d'un polymère cationique.

15 WO 98/57967 porte sur un procédé de fabrication permettant d'obtenir l'Itraconazole sous une forme amorphe, avec une solubilité augmentée. L'actif se trouve sous forme de particules de taille comprise entre 0,1 et 10 µm. Le mode de préparation inclut la mise en solution de l'actif dans un solvant organique, puis sa nébulisation dans un granulateur ou un sécheur adapté. L'actif est ensuite inclus dans une composition pharmaceutique.

20 EP 625 899 décrit la préparation de liposomes d'Itraconazole. La formulation faisant l'objet de la présente invention est une dispersion solide d'Itraconazole et d'un excipient polymérique hydrophile, caractérisée en ce qu'elle présente un pourcentage de dissolution in vitro supérieur à 40 %, de préférence supérieur à 60 %, après 2 heures, mesuré en cellule à flux continu à pH 1,2 D, à un débit de 16 ml / mim.

25 L'excipient polymérique hydrophile est avantageusement un copolymère d'oxyde d'éthylène et d'oxyde de propylène, par exemple le Poloxamère 188, ou un mélange de copolymère d'oxyde d'éthylène et de copolymère d'oxyde de propylène.

30 Les poloxamères sont un groupe de substances dotées de propriétés d'agents de surfaces dont l'utilisation permet d'augmenter la solubilité et la biodisponibilité de principes actifs insolubles, ou

l'augmentation de temps de contacts entre la préparation et un site d'absorption spécifique à la molécule sélectionnée.

Dans la Pharmacopée Européenne 3<sup>ème</sup> éd. addendum 2000, les poloxamères sont définis comme des copolymères synthétiques d'oxyde 5 d'éthylène et d'oxyde de propylène, représentés par la formule suivante : HO(C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>O)<sub>a</sub>(C<sub>3</sub>H<sub>6</sub>O)<sub>b</sub>(C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>O)<sub>a</sub>H. Chaque type de poloxamère est caractérisé par son nombre d'unité d'oxyde d'éthylène (a), son nombre d'unité d'oxyde de propylène (b), et par la teneur en unité d'oxydes éthylène (a) exprimé en pourcentage. Le poloxamère utilisé 10 préférentiellement est le Poloxamère 188, défini dans la Pharmacopée Eur. 3<sup>ème</sup> éd. Ad. 2000 comme ayant un nombre d'unité d'oxyde d'éthylène (a) compris entre 75 et 85, un nombre d'unité d'oxyde de propylène (b) compris entre 25 et 30, et une teneur en unité d'oxydes éthylène (a) comprise entre 79,9 % et 83,7 %. Sa masse moléculaire est comprise 15 entre 7680 et 9510.

Le principe actif est de préférence sous forme amorphe.

~~Le rapport massique copolymère d'oxyde d'éthylène et d'oxyde de propylène / Itraconazole ou du mélange de copolymère d'oxyde d'éthylène et de copolymère d'oxyde de propylène / Itraconazole peut être compris entre 1/18 et 18/1, de préférence entre 5/1 et 1/1, de préférence encore égale à 3/1 environ.~~

L'Itraconazole représente entre 5 et 95 % (p/p), de préférence entre 10 et 40 % (p/p), de préférence encore 20 % (p/p) de la composition.

La formulation de l'invention peut contenir un second excipient non 25 polymérique choisi parmi le mannitol, le xylitol, le sorbitol, le lactitol, le maltitol et leurs mélanges. Le sorbitol est préféré.

Selon un mode de réalisation préférée, la formulation contient à la fois du sorbitol et un copolymère d'oxyde d'éthylène et d'oxyde de propylène ou un mélange de copolymère d'oxyde d'éthylène et de 30 copolymère d'oxyde de propylène.

Le sorbitol et les copolymères d'oxyde d'éthylène et d'oxyde de propylène sont aptes à former des dispersions solides avec des principes actifs insolubles.

La combinaison du sorbitol et d'un copolymère d'oxyde d'éthylène  
5 et d'oxyde de propylène permet d'obtenir une dispersion solide  
d'Itraconazole présentant une vitesse de dissolution améliorée.

La combinaison des deux excipients sous forme de dispersion solide permet d'obtenir une vitesse de solubilisation supérieure à la somme des vitesses de dispersions solides à base de chaque excipient  
10 pris séparément. Il ne s'agit pas d'une addition des effets des excipients, mais d'un effet synergique de l'association des deux pour améliorer la solubilité de l'Itraconazole.

Le sorbitol représente 5 à 50 % (p/p), de préférence 10 à 30 % (p/p), de préférence encore environ 20 % (p/p) de la composition.

15 La formulation peut également contenir un adjuvant choisi parmi un agent tensioactif, un agent acidifiant, un agent antioxydant ou leurs mélanges.

Elle contient de préférence un agent tensioactif, comme le laurylsulfate de sodium, un agent acidifiant, comme l'acide citrique et un  
20 agent antioxydant.

La forme finale est une gélule contenant la dispersion solide sous forme multiparticulaire ou monolithique, de préférence monolithique.

La présente invention a également pour objet un procédé de préparation de la formulation décrite précédemment.

25 Ce procédé de préparation comprend une étape de fusion de l'Itraconazole.

La fusion du principe actif permet le passage de l'état cristallin à l'état amorphe du principe actif.

30 Selon un mode de réalisation préféré, le principe actif et les excipients sont fondus et la solution obtenue est maintenue sous agitation dans une trémie d'alimentation. On procède ensuite au remplissage direct

par gravité de gélules et à la prise en masse de la dispersion par refroidissement à température contrôlée.

Dans ce cas, la forme finale est une gélule contenant la dispersion solide sous forme monolithique.

5 Selon ce procédé, la forme finale est obtenue sans étape supplémentaire de mise en forme, à la différence de l'extrusion Melt ou la nébulisation qui nécessitent de formuler un comprimé.

Ce procédé de préparation ne nécessite pas l'emploi de solvants organiques.

10 Selon un autre mode de réalisation, le principe actif et les excipients en fusion sont refroidis. La masse obtenue est broyée et la poudre est versée dans des gélules.

Dans ce cas, la forme finale est une gélule contenant la dispersion solide sous forme multiparticulaire.

15 - La figure 1 représente les profils de dissolution de la formulation de l'exemple 1 (courbe 1) et de la spécialité de l'art antérieur Sporanox® (courbe 2).

20 - La figure 2 représente les profils de dissolution des formulations de l'exemple 1, de l'exemple 2 et de la spécialité Sporanox® (respectivement courbes 1 à 4).

- La figure 3 représente les profils de dissolution de la formulation de l'exemple 3 et de la spécialité Sporanox® (respectivement courbes 1 et 2).

25 La présente invention est illustrée par les exemples suivants en référence aux figures.

Exemple 1

Une dispersion d'Itraconazole est préparée en associant le sorbitol et le poloxamère comme agents hydrophiles selon un rapport 5 poloxamère/sorbitol/Itraconazole de 3/1/1.

LOT 1	
Rapport massique	
Itraconazole	20
Sorbitol	20
Poloxamère	60

Les analyses réalisées en cellules de dissolution à flux continu donnent les profils de la figure 1.

10 Les courbes 1 et 2 de la figure 1 représentent respectivement les profils de dissolution de la formulation de l'exemple 1 et de l'art antérieur commercialisé par Janssen sous le nom de marque Sporanox® 100 mg.

Conditions d'analyse en cellules de dissolution à flux continu :

- 15 - débit 16 ml/min,  
 - temps d'analyse : 2 heures,  
 - milieu : tampon pH 1,2D (2,0 g NaCl, 86 ml HCl 0,1 N), eau osmosée q.s 1000 ml,  
 - cuves : 10 mm.

20

Exemple 2

Le laurylsulfate de sodium (LSNa) et l'acide citrique sont testés comme adjuvants dans la dispersion solide 25 sorbitol/poloxamère/Itraconazole de l'exemple 1.

L'acide citrique est ajouté à la dispersion en tant qu'agent acidifiant. Le pKa de l'Itraconazole est bas si bien qu'il est ionisé à pH acide. La solubilité de l'Itraconazole est un peu plus élevée en pH acide.

L'Itraconazole se trouve à une teneur de 20 % (p/p).

5

	LOT 2A Rapport massique	LOT 2B Rapport massique
Itraconazole	10	10
Sorbitol	10	10
Poloxamère	30	30
Acide citrique	-	5
LSNa	0,012	-
Eau purifiée	2	-

Ces lots sont comparés au lot de l'exemple 1 sans adjuvant.

Les trois lots présentent un profil de dissolution plus rapide que le produit de référence Sporanox® (voir figure 2). La figure 2 représente les 10 profils de dissolution des lots 1, 2A et 2B et celui de la spécialité Sporanox® (respectivement courbes 1 à 4).

Le lot de l'exemple 1 présente une vitesse de dissolution plus élevée que les lots de l'exemple 2 incluant un adjuvant.

### 15 Exemple 3 : Essais de mise en gélule.

On prépare une forme semi-solide en gélule, par remplissage direct de la préparation.

	LOT 3 Rapport massique
Itraconazole	10
Sorbitol	8,5
Poloxamère	48,5

Les résultats obtenus sont présentés figure 3. Les courbes 1 et 2 représentent respectivement les profils de dissolution du lot 3 et de la spécialité Sporanox®.

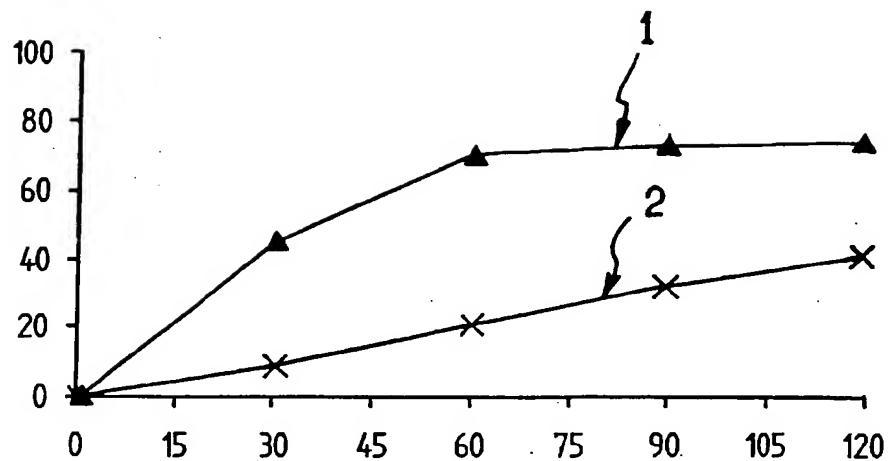
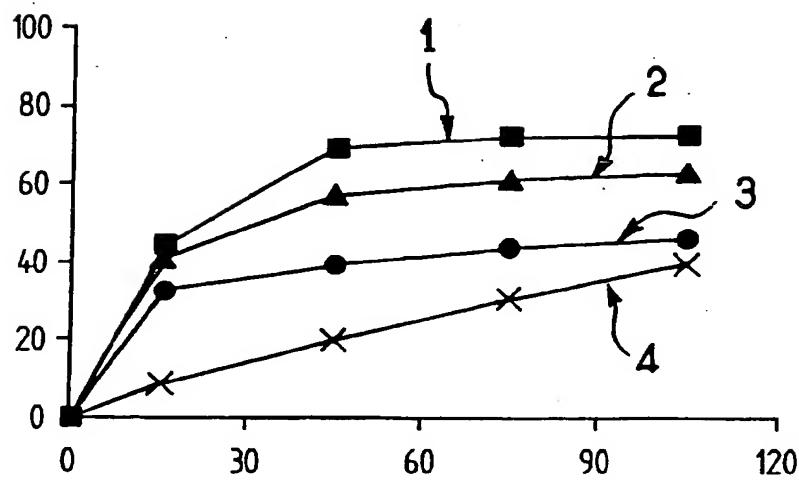
Il n'y a pas de différence significative entre les profils obtenus pour la dispersion broyée et la gélule semi-solide. La forme gélule est équivalente in-vitro à la dispersion solide broyée.

## REVENDICATION

1. Formulation sous la forme d'une dispersion solide contenant de l'Itraconazole et un excipient polymérique hydrophile, caractérisée en ce qu'elle présente un pourcentage de dissolution in vitro supérieur à 40 %, de préférence supérieur à 60 %, après 2 heures, mesuré en cellule à flux continu à pH 1,2 D, à un débit de 16 ml / mim.
- 5  
2. Formulation selon la revendication 1, caractérisée en ce que l'excipient polymérique hydrophile est un copolymère d'oxyde d'éthylène et d'oxyde de propylène ou un mélange de copolymère d'oxyde d'éthylène et de copolymère d'oxyde de propylène.
- 10  
3. Formulation selon la revendication 1 ou 2, caractérisée en ce que le copolymère d'oxyde d'éthylène et d'oxyde de propylène est le Poloxamère 188®.
- 15  
4. Formulation selon l'une des revendications 1 à 3, caractérisée en ce que le principe actif est sous forme amorphe.
- 20  
5. Formulation selon l'une des revendications 1 à 4, caractérisée en ce que le rapport massique copolymère d'oxyde d'éthylène et d'oxyde de propylène / Itraconazole ou du mélange de copolymère d'oxyde d'éthylène et de copolymère d'oxyde de propylène / Itraconazole est compris entre 1/18 et 18/1 , de préférence entre 5/1 et 1/1, de préférence encore égale à 3/1 environ.
- 25  
6. Formulation selon l'une des revendications 1 à 5, caractérisée en ce que l'Itraconazole représente entre 5 et 95 % (p/p), de préférence entre 10 et 40 % (p/p), de préférence encore 20 % (p/p) de la composition.
- 30

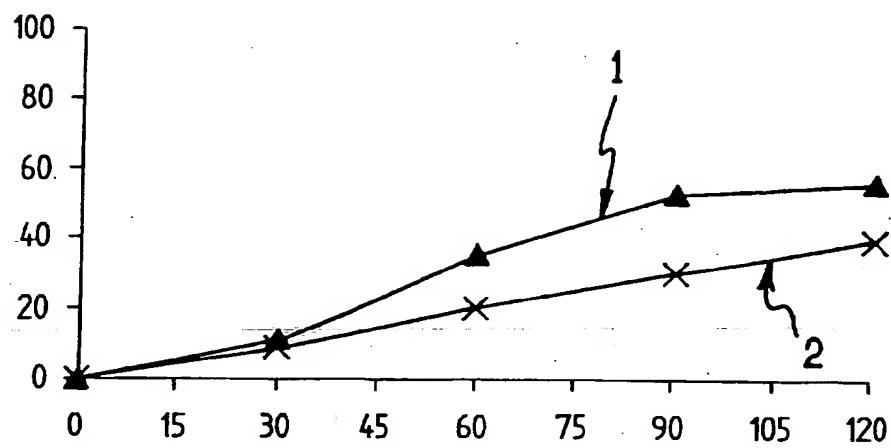
7. Formulation selon l'une des revendications 1 à 6, caractérisée en ce qu'elle comprend un second excipient non polymérique, choisi parmi le mannitol, le xylitol, le sorbitol, le lactitol, le maltitol et leurs mélanges.
8. Formulation selon l'une des revendications 1 à 7, caractérisée en ce qu'elle comprend du sorbitol.
9. Formulation selon la revendication 8, caractérisée en ce que le sorbitol représente 5 à 50 % (p/p), de préférence 10 à 30 % (p/p), de préférence encore environ 20 % (p/p) de la composition.
10. Formulation selon l'une des revendications 1 à 9, caractérisée en ce qu'elle contient un adjuvant choisi parmi un agent tensioactif, un agent acidifiant, un agent antioxydant ou leurs mélanges.
11. Formulation selon l'une des revendications précédentes, caractérisée en ce que la forme finale est une gélule contenant la dispersion solide sous forme multiparticulaire ou monolithique, de préférence monolithique.
12. Procédé de préparation de la formulation selon l'une des revendications 1 à 11, caractérisé en ce qu'il comprend une étape de fusion de l'Itraconazole.

1 / 2

FIG\_1FIG\_2

2803748

2 / 2



FIG\_3

**RAPPORT DE RECHERCHE**  
**PRÉLIMINAIRE**

 établi sur la base des dernières revendications  
 déposées avant le commencement de la recherche

<b>DOCUMENTS CONSIDÉRÉS COMME PERTINENTS</b>		Revendication(s) concernée(s)	Classement attribué à l'invention par l'INPI
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes		
X,D	WO 99 33467 A (CHOONG-WAE PHARMA CORP., KR) 8 juillet 1999 (1999-07-08) * revendications * * tableaux 4,5 *	1-6,11	A61K9/10 A61K31/496
X,D	WO 97 44014 A (JANSEN) 27 novembre 1997 (1997-11-27) * revendications 1-6,9,11,20,21 * * page 11, ligne 4 - ligne 11 *	1-7,11, 12	
A,D	WO 97 04749 A (LABORATOIRES EFFIK, FR) 13 février 1997 (1997-02-13) * revendications *	1-12	
A	WO 97 18839 A (JANSSEN) 29 mai 1997 (1997-05-29) * revendications *	1-12	
A	WO 00 00179 A (WON JIN BIOPHARMA CO. LTD., KR) 6 janvier 2000 (2000-01-06) * revendications *	1-12	
			DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHÉS (Int.Cl.)
			A61K
1	Date d'achèvement de la recherche  21 septembre 2000	Examinateur  Scarpone, U	
<b>CATÉGORIE DES DOCUMENTS CITÉS</b>			
X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : arrête-plan technologique O : divulgation non-écrite P : document intercalaire			
T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant			